

氏 名	こ ばやし ふみ のり 小 林 史 典
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	論 医 博 第 1448 号
学位授与の日付	平 成 5 年 11 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Mechanism and clinical significance of elevated CA125 levels in the sera of pregnant women (妊婦血清中における CA125 増加の機序と臨床的意義)
論文調査委員	(主 査) 教 授 小 西 淳 二 教 授 吉 田 修 教 授 森 崇 英

論 文 内 容 の 要 旨

腫瘍関連糖蛋白である CA125 は、卵巣癌細胞培養株より作成されたモノクローナル抗体 OC125 が認識する抗原であり、婦人科腫瘍、特に卵巣癌の診断および術後経過の観察に有用なマーカーである。一方、この CA125 は、卵巣癌ばかりではなく、子宮内膜あるいは腹膜組織などの正常組織にも存在し、月経中の正常女性および正常妊婦の血中にも高濃度に認められることが報告された。しかしながら、正常妊婦血中の CA125 の起源ならびにその上昇機構については解明されていない。これまでの検討では、羊水および羊膜組織中には CA125 および CA19-9 が高濃度に存在すること、および脱落膜組織中には CA125 が高濃度に存在するが、CA19-9 はほとんど存在しないこと、が明らかとなっている。

本研究では、母体血中の CA125 の臨床的意義を明らかにする目的で CA125 の由来、およびその上昇機構について検討した。

試料として妊娠各期の正常妊婦、流産、妊娠中期中絶術前および術後約30分の母体血、ならびに妊娠末期分娩後の母体血および臍帯血を採取し、1,500xg, 4°C で15分間の遠心分離を行い、血清成分を検体とした。各検体は測定まで -20°C で保存した。血清 CA125 濃度および CA19-9 濃度の測定は、それぞれに特異的なモノクローナル抗体を用いた immunoradiometric assay にて行った。

母体血中 CA125 濃度は、妊娠初期に高値を示すが、妊娠15週以後は低値となり、分娩に至るまで著しい変化は示さない。しかし、妊娠中期中絶後ならびに妊娠末期分娩後には著しく高値を示した。さらに、分娩後母体血中 CA125 濃度を経時的に観察すると、分娩後1時間以内に最高値を示し、以後速やかに減少した。母体血中 CA125 濃度を、妊娠5週から11週 (I群)、妊娠12週から40週 (II群)、妊娠中期中絶後約30分 (III群) および妊娠末期分娩後約30分 (IV群) の4群に分けて比較すると、I群 (71.7 ± 71.1 , $n=47$)、III群 (447.8 ± 192.4 , $n=24$) およびIV群 (204.3 ± 209.2 , $n=26$) ではII群 (22.0 ± 10.0 , $n=88$) に比し有意に高値を示した ($p < 0.001$)。一方、母体血中 CA19-9 濃度は、全ての群において有意差を示さなかった。さらに、臍帯血中 CA125 および CA19-9 濃度は低値 ($< 35u/ml$) を示した。

これまでの検討では、羊水中および羊膜組織中の CA125 濃度は、妊娠初期には低値であるが、中期に

著しく高値となり、そして妊娠末期には再び低値となる。また、CA19-9 濃度は、妊娠初期には低値を示すが、妊娠の進行とともに妊娠末期まで漸増する。これらの CA125 の変化を今回の成績と比較すると、母体血中 CA125 は羊水および羊膜組織由来とは考え難い。一方、CA125 は脱落膜組織中に高濃度に存在し CA19-9 はほとんど存在しないこと、母体血中 CA125 濃度が妊娠初期、妊娠中期中絶後および妊娠末期分娩後に上昇するが、妊娠中期から末期の安定期には上昇しないこと、さらに、血中 CA19-9 濃度が妊娠経過中および中絶術後、分娩後もほとんど変化しないことから、母体血中 CA125 は脱落膜組織に由来すると考えられる。すなわち、妊娠初期には絨毛組織の脱落膜組織への侵入、妊娠中期中絶後および妊娠末期分娩後は胎盤娩出による脱落膜組織の破壊にともない、脱落膜組織中に存在する CA125 が血中に流入したものと考えられた。これらの事実より、妊婦血中 CA125 の上昇は、脱落膜組織の破壊を示唆するものと考えられた。

また、分娩後の血中 CA125 濃度の推移より、半減期は約 4 時間と考えられ、これは卵巣腫瘍における半減期の 3～4 日と大きく異なることから、脱落膜組織が産生する CA125 と卵巣腫瘍組織の CA125 とには構造的な違いがある可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、卵巣癌の腫瘍マーカーである CA125 が妊婦血中に増加する機序とその臨床的意義を解明するため、妊娠各期の血中および組織中 CA125 濃度を検討している。

血中 CA125 濃度は、妊娠初期および妊娠中期中絶後あるいは妊娠末期分娩後に高値を示したが、妊娠中期には低値を示した。子宮内組織では、脱落膜組織中に高濃度の CA125 が認められ、妊娠中期まで増加傾向を示したが妊娠末期には低値を示した。

以上の結果より、妊娠初期妊婦では絨毛組織が脱落膜組織に侵入することにより CA125 が血中に流入し、妊娠中期中絶後および妊娠末期分娩後では胎盤の剥離に伴って、破壊された脱落膜組織から CA125 が血中に流入したものと考えられた。

以上の研究は、妊婦血中 CA125 の起源および血中濃度上昇の機序の解明に貢献し、生殖医学に寄与するところが多い。従って、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 5 年 7 月 20 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け合格と認められ、専門学識試問でも博士課程修了者と同等の学力を有すると認められている。